



(51) Internationale Patentklassifikation 5 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/22292
A61K 31/21, 9/70	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1992 (23.12.92)

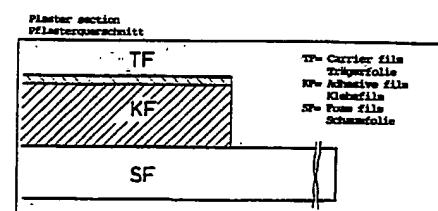
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01169	(74) Anwalt: COHAUSZ & FLORACK; Schumannstr. 97/Postf. 14 01 61, D-4000 Düsseldorf 1 (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Mai 1992 (25.05.92)	
(30) Prioritätsdaten: P 41 18 891.8 10. Juni 1991 (10.06.91) DE	(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, D-4019 Monheim/Rhld. (DE). LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & Co. KG [DE/DE]; Irlicher Str. 55, D-5450 Neuwied 12 (DE).	
(72) Erfinder; und	Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BEUTNER, Dieter [DE/DE]; Lortzingweg 52, D-4019 Monheim (DE). KNOBELSDORFF, V., Henning [DE/DE]; Rüsterstr. 40, D-5300 Bonn 3 (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 2, D-4019 Monheim (DE). HOFFMANN, Rainer [DE/DE]; Burghofstr. 123, D-5450 Neuwied 22 (DE). MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstr. 42, D-5450 Neuwied 11 (DE). KLEIN, Robert, Peter [DE/DE]; Wickingerstr. 3, D-5450 Neuwied 11 (DE).	Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: NITROGLYCERINE PLASTER AND PROCESS FOR MAKING IT

(54) Bezeichnung: NITROGLYCERIN-PFLASTER UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention relates to a dermal plaster for the transdermal provision of nitroglycerine consisting of a carrier film and a removable protective film and a special adhesive mass containing nitroglycerine on the basis of a cross-linked acrylate-vinyl acetate copolymer in which the monomer mix used for polymerisation contains 21 to 40 % wt. vinyl acetate, 55 to 70 % wt. of an acrylic acid-C₂₋₈-alkyl ester and 3 to 10 % wt. of an acrylic acid-C₂₋₄-hydroxyalkyl ester and which is cross-linked by heating and the removal of any solvents present after the addition of a customary cross-linking agent and the nitroglycerine. The special adhesive mass of the invention has not only a high absorption capacity but also a high and controllable capacity for giving off nitroglycerine so that the delivery area of the plaster can be kept small for the necessary quantity to be delivered daily and hence the cost of the plaster is very low. At the same time, the manufacturing process is simplified by the simple adhesive compound, there is not need for the addition of further substances to improve the transepidermal conveyance of substances and the cost of the plaster can thus be kept down and the risk of skin irritation is avoided.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend neben einer Trägerfolie und einer abziehbaren Schutzfolie aus einer Nitroglycerin enthaltenden besonderen Klebemasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats, dessen zur Polymerisation eingesetztes Monomerengemisch 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters enthält und das nach Zutun eines üblichen Vernetzers und dem Nitroglycerin zusätzlich durch Erwärmen und Entfernen von vorhandenen Lösungsmitteln vernetzt ist. Die spezielle erfundungsgemäße Klebemasse hat nicht nur eine hohe Aufnahmekapazität, sondern auch eine hohe und kontrollierbare Abgabefähigkeit für Nitroglycerin, so daß für die notwendige Freisetzungsmenge pro Tag die Freisetzungsfäche des Pflasters klein gehalten werden kann und so die Kosten des Pflasters sehr niedrig sind. Gleichzeitig wird durch die einfache Klebemasse das Herstellungsverfahren vereinfacht, der Zusatz weiterer Stoffe zur Erhöhung des transepidermalen Stofftransports eingespart und so die Kosten des Pflasters weiter gering gehalten und das Risiko von Hautirritationen vermieden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabun	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Nitroglycerin-Pflaster und Verfahren zu seiner Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie und einer Nitroglycerin enthaltenden Klebemasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Copolymerisates. Das Pflaster weist weiterhin eine Schutzfolie auf, die vor Gebrauch des Pflasters, d.h. vor Anbringen desselben auf die Haut durch Abziehen entfernt wird.

Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin sind zahlreich bekannt. Zum Beispiel beschreiben DE 2135533 und DE 3315272 Pflaster, die mehrschichtig aufgebaut sind und die Wirkstoffabgabe steuern. Nitroglycerin wird nach verschiedenen Mechanismen, sei es aus einem einschichtigen Reservoir durch eine Steuermembran (DE 2135533), sei es durch besondere Gestaltung des mehrschichtigen Reservoirs (DE 3315272), freigesetzt. Da die vielschichtigen Hautpflaster insbesondere in ihrer Herstellung recht teuer sind, hat man in jüngerer Vergangenheit Pflaster entwickelt, die neben der Trägerfolie aus einer einzigen Schicht aufgebaut sind. Um in genügendem Ausmaß Nitroglycerin aufzunehmen und wieder in genügendem Maß Nitroglycerin an die Haut abzugeben zu können, hat man hierbei verschiedene selbstklebende Haftklebemassen mit den verschiedensten Eigenschaften in bezug auf Wirkstoffaufnahmekapazität, Wirkstoffabgabe und Haftfähigkeit auf der Haut entwickelt. Als Beispiele hierfür seien genannt GB-A 2095108, DE-OS 3231400, GB-A 2086224, EP-A 0062682, EP 85903926.5, EP 86902978.5,

EP 0285550, EP 0272562, US 4608249 und DE-PS 3200369. Je nach den eingesetzten Materialien und dem Vernetzungsgrad haben die Pflaster unterschiedliche Aufnahmekapazität und Abgabefähigkeit für Nitroglycerin und sind durch eine unterschiedliche Haftfähigkeit zur Haut gekennzeichnet. Unterschiedliche Hautverträglichkeit spielt ebenso eine erhebliche Rolle. Manche der Pflaster enthalten zusätzlich Stoffe zur Erhöhung des transepidermalen Stofftransports (sog. Resorptionsbeschleuniger).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Hautpflasters zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, das gekennzeichnet ist durch Einsatz eines Haftklebers, der nicht nur eine möglichst hohe Aufnahmekapazität, sondern auch eine hohe Abgabefähigkeit für Nitroglycerin besitzt, so daß für die notwendige Freisetzungsmenge pro Tag die Freisetzungsfäche des Pflaster klein gehalten werden kann und hierdurch die Kosten des Pflasters möglichst niedrig sind. Gleichzeitig soll durch Einsetzung eines speziellen Klebers das Herstellungsverfahren vereinfacht, seine Kosten gering und der Zusatz von Resorptionsbeschleunigern eingespart werden. Diese Vereinfachung der pharmazeutischen Formulierung verringert zugleich das Risiko von Hautirritationen und/oder einer unkontrollierbaren Veränderung der Nitroglycerinkonzentration in der Haftklebemasse, was mit der Penetration von Resorptionsbeschleunigern aus der Klebemasse in die Haut einhergehen kann.

Das erfindungsgemäße Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie, einer Nitroglycerin enthaltenden Klebemasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats und einer üblichen abziehbaren Schutzfolie

ist dadurch gekennzeichnet, daß die das Nitroglycerin enthaltende Klebemasse dadurch erhalten ist, daß in einer ersten Stufe ein Gemisch aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyacrylesters, bei 100 Gew.-% Monomeren im Gemisch, in einem organischen Lösungsmittel einer radikalischen Polymerisation unterworfen wird, sodann in einer zweiten Stufe ein übliches Vernetzungsmittel in einem organischen Lösungsmittel und das Nitroglycerin in der für die beabsichtigte Anwendung des Pflasters notwendigen Menge, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel zugemischt wird und schließlich in einer dritten Stufe das erhaltene Gemisch bzw. das bestimmte Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat in einer zusätzlichen Stufe unter Erwärmen und Entfernen des eingesetzten organischen Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemischs vernetzt wird und das enthaltene Nitroglycerin durch die nachträgliche und zusätzliche Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats in besonderer Weise in die Klebemasse "eingebaut" wird. Das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat hat eine relative Viskosität von 3,0 bis 4,2.

Bevorzugt enthält das Monomerengemisch neben Vinylacetat 2-Ethylhexylacrylat und Hydroxyethylacrylat. Bevorzugt ist die nachfolgende Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats mit einem Titansäureester bestehend aus Polybutyltitanat und/oder Titanacetylacetonat, insbesondere in einer Menge von 0,3 bis 3 Gew.-% hiervon, die Gewichtsprozente bezogen auf das Gewicht des Copolymerisats, durchgeführt.

Das Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pflasters ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Nitroglycerin in der für die beabsichtigte Anwendung des

Pflasters notwendigen Menge und einen üblichen Vernetzer oder ein übliches Vernetzergemisch enthaltende Lösung eines durch radikalische Polymerisation eines Monomerengemisches bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters erhaltenen Copolymerisats auf die Schutzfolie des Pflasters in der gewünschten Schichtdicke aufgetragen wird und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erwärmen entfernt und so die zusätzliche Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats durchgeführt wird.

Vorzugsweise ist das Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Nitroglycerin und Vernetzer gelöst sind in einem Lösungsmittel, das 20 bis 40 Gew.-% Ethanol oder eines Ethanol-Methanol-Gemisches enthält, mit einem Feststoffanteil, bestehend aus 40 bis 60 Gew.-% des Gemischs aus dem besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Vernetzer und dem Nitroglycerin.

Ausführungsbeispiel

Herstellungsverfahren für Hautpflaster zur transdermalen Anwendung von Nitroglycerin gemäß vorliegender Erfindung, die Mengenangaben bezogen auf eine Ansatzgröße von 100 m².

Zu 16,00 kg einer 40 %-igen Lösung (G/G) des Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisates werden unter intensiver Durchmischung 4,00 kg Nitroglycerin in öliger Form langsam zugeführt. Anschließend wird die Mischung durch Rühren homogenisiert. Es resultiert eine 20 %-ige (G/G) Lösung von Nitroglycerin in dieser Kleberlösung.

Das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat wird wie folgt hergestellt:

Von der Gesamtmenge von 112 g Vinylacetat, 270 g 2-Ethylhexylacrylat, 20 g Hydroxyethylacrylat, 1,4 g Azodiisobutyronitril und 407 g Ethylacetat werden 112 g Vinylacetat, 39 g 2-Ethylhexylacrylat, 3 g Hydroxyethylacrylat und 0,5 g Azodiisobutyronitril zu 115 g Ethylacetat zugegeben und bis zum Rückfluß erhitzt. Der Restanteil der Bestandteile wird über eine Zeitdauer von 4 Stunden unter konstantem Rückfluß zugegeben. Nach Beendigung der Polymerisation wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierende Kleberpolymerlösung hat eine Viskosität von 5300 mPa.s bei 25 °C, gemessen mit einem Brookfield-Viskometer, einen Feststoffanteil von 47,9 % und die relative Viskosität beträgt 3,1.

Zu dieser Lösung werden 1,35 Titanacetylacetonat und genügend Ethanol oder Ethanol-Ethylacetat-Mischung zugegeben, um den Feststoffgehalt im Produkt auf 40 % einzustellen.

Beispiel 1

Die oben genannte 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltende Kleberlösung wird auf eine 100 μ m dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 92 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 μ m dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 420 mg enthält 55 mg Nitroglycerin.

Zur Beurteilung des Wirkstoffliberationsverhaltens in vitro wird ein Pflaster mit einer ausgestanzten Fläche von 3,14 qcm in einer modifizierten Franz-Diffusionszelle (vgl. Chien, Yie W., Drugs of Today Vol. 23, No. 11 (1987) 625 - 646) auf einer Hautpräparation haarloser Mäuse befestigt.

Unmittelbar anschließend wird die Zelle mit 18,00 ml isotonischer Phosphatpufferlösung ($32 \pm 0,5^\circ\text{C}$) luftblasenfrei befüllt und auf $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ thermostatisiert. Nach 2, 4, 6 und 24 Stunden wird das Freisetzungsmittel durch frische auf $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$ thermostasierte Lösung ersetzt. Die entnommene Lösung wird HPLC-chromatographisch (= hochleistungsflüssigkeitschromatographisch (Lit.: Pharm.Biol. 4, 32 (1981)) auf ihren Nitroglyceringehalt untersucht. Das nach dieser Methode gemessene Freisetzungsmittel für ein 16 qcm großes Pflaster ist in Abb. 3 wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten (\pm S.D.) betrugen ($n = 3$):

nach 2 Stunden	$2,32 \pm 0,56 \text{ mg/16 qcm}$
nach 4 Stunden	$4,42 \pm 1,00 \text{ mg/16 qcm}$
nach 6 Stunden	$6,43 \pm 1,33 \text{ mg/16 qcm}$
nach 24 Stunden	$18,74 \pm 2,43 \text{ mg/16 qcm}$

Beispiel 2

Der oben genannten 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltenden Kleberlösung werden zusätzlich 0,8 % (G/G) Titanacetylacetonat (Hersteller: Dynamit Nobel Nederland B.V., 75 %-ige (G/G) Lösung in Isopropanol), bezogen auf einen 40 %-igen (G/G) Feststoffanteil der Polyacrylatkleberlösung zuzüglich Nitroglycerin,

zugesetzt und das Gemisch homogenisiert. Diese Lösung wird auf eine 100 μm dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 93 g/m^2 resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 μm dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 420 mg enthält 55 mg Nitroglycerin.

Die Wirkstofffreisetzung in vitro wurde entsprechend der Methode in Beispiel 1 durchgeführt. Das entsprechende Freisetzungsprofil ist ebenfalls in Abb. 3 graphisch wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten ($\pm \text{S.D.}$) betrugen ($n = 3$):

nach 2 Stunden	$0,54 \pm 0,20 \text{ mg/16 qcm}$
nach 4 Stunden	$1,20 \pm 0,37 \text{ mg/16 qcm}$
nach 6 Stunden	$1,78 \pm 0,53 \text{ mg/16 qcm}$
nach 24 Stunden	$6,60 \pm 1,56 \text{ mg/16 qcm}$

Beispiel 3

Die oben genannte 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltende Kleberlösung wird auf eine 100 μm dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 64 g/m^2 resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 μm dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 360 mg enthält 40 mg Nitroglycerin. Die Wirkstofffreisetzung in vitro wurde entsprechend der

Methode in Beispiel 1 durchgeführt. Das entsprechende Freisetzungprofil ist ebenfalls in Abb. 3 graphisch wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten (\pm S.D.) betrugen (n = 3):

nach 2 Stunden	$1,27 \pm 0,29$ mg/16 qcm
nach 4 Stunden	$2,48 \pm 0,48$ mg/16 qcm
nach 6 Stunden	$3,56 \pm 0,60$ mg/16 qcm
nach 24 Stunden	$10,79 \pm 0,82$ mg/16 qcm.

Patentansprüche

1. Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie, einer Nitroglycerin enthaltenden Klebemasse auf Basis eines Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats und einer vor Gebrauch entfernbaren üblichen Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet, daß die das Nitroglycerin enthaltende Klebemasse hergestellt ist durch:

- 1) radikalische Polymerisation eines Gemisches von 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters, bezogen auf 100 Gew.-% des eingesetzten Monomerengemisches, in einem organischen Lösungsmittel,
- 2) Zumischen eines üblichen Vernetzers in einem organischen Lösungsmittel und des Nitroglycerins in der für die Anwendung des Pflasters notwendigen Menge und
- 3) Vernetzung des erhaltenen Gemisches unter Erwärmung und Entfernung des eingesetzten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs.

2. Hautpflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylester Hydroxyethylacrylat ist.

3. Hautpflaster gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Acrylsäure-C₂₋₈-alkylester neben 2-Hydroxyethylacrylat Ethylacrylat ist.

4. Hautpflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Vernetzer ein Titansäureester oder ein Titansäureestergemisch ist.

5. Hautpflaster gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Vernetzung 0,3 bis 3 Gew.-% eines Titansäureesters oder Titansäureestergemischs eingesetzt werden, wobei die Gewichtsprozent bezogen sind auf das Gewicht des Vernetzer enthaltenden, durch radikalische Polymerisation erhaltenen Copolymerisats.

6. Hautpflaster gemäß einem der Ansprüche 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Vernetzer Titanacetylacetonat und/oder Polybutyltitannat ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Pflasters gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein das Nitroglycerin in der zur Anwendung des Pflasters notwendigen Menge und einen Vernetzer enthaltende Lösung eines Acrylat-Vinylacetat- Copolymerisats, hergestellt durch radikalische Polymerisation eines Monomerengemisches bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters, bezogen auf 100 Gew.-% des eingesetzten Monomerengemisches, in einem organischen Lösungsmittel, auf die Schutzfolie des Pflasters in der gewünschten Schichtdicke aufgetragen wird, das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erwärmen entfernt wird, und so die Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats durchgeführt wird und sodann die Trägerfolie aufgebracht wird und das Pflaster auf die gewünschte Größe zugeschnitten und/oder gestanzt wird.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das besondere Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, das Nitroglycerin und der Vernetzer gemeinsam in einem Lösungsmittelgemisch gelöst sind, das 20 bis 40 Gew.-% Ethanol oder eines Ethanol-Methanol-Gemisches enthält, und sein Feststoffanteil, bestehend aus dem besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Vernetzer und Nitroglycerin, 40 bis 60 Gew.-% beträgt.

$\frac{1}{2}$

Fig.1

Pflasterquerschnitt

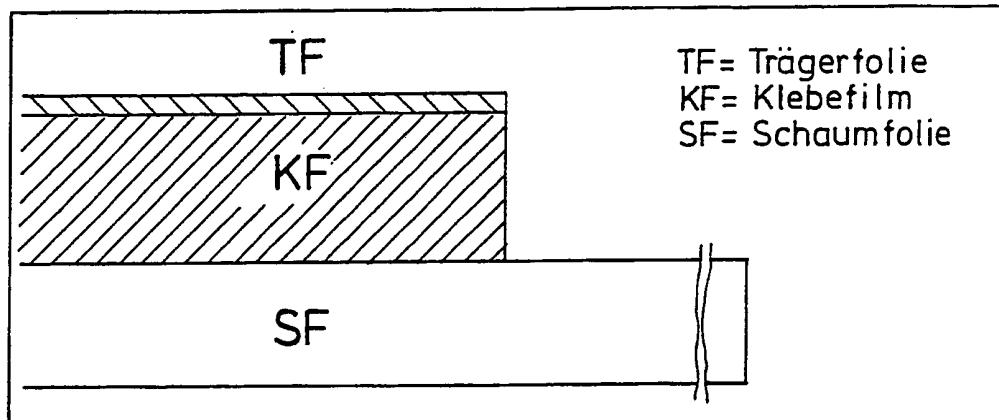
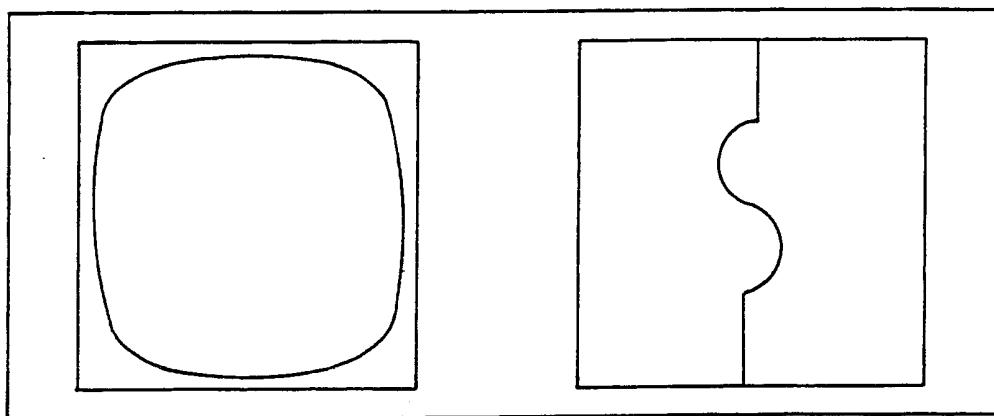
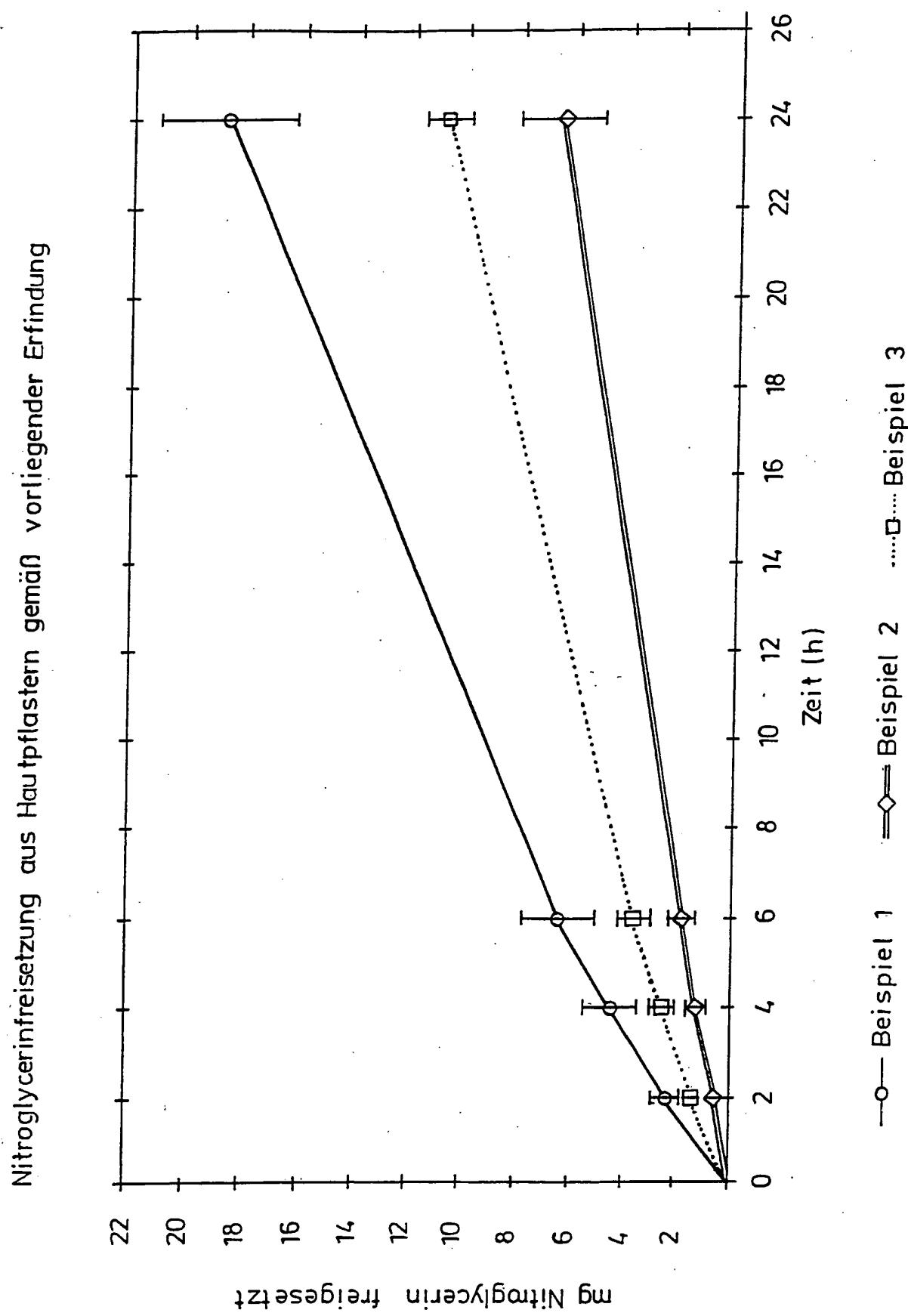


Fig.2

Vorderseite eines ge-
stanzten PflastersRückseite eines ge-
stanzten Pflasters



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/01169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61K 31/21 A61K 9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Derwent File Supplier & Base WPIL, AN=88-033094 [05] Derwent Publications Ltd, London, GB, & JP, A,62292877 (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU) 19 December 1987, see abstract ---	1-8
Y	EP, A,0285550 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 5 October 1988, see page 4, paragraph 1; claims (cited in the application) ---	1-8
Y,X	EP, A,0272562 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG) 29 June 1988, see page 3, lines 40-55; page 4, lines 1-6,18-27, page 5, line 20 (cited in the application) ---	1-8
Y	GB, A,2086224 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL) 12 May 1982, see page 2, lines 23-24,31-35,38-42; claims ---	1-8
P,X	EP, A,0435199 (NITTO DENKO CORP.) 3 July 1991 see page 3, lines 39-55; page 5, lines 13-23; example 7, claims 1,5-8 ---	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 23 July 1992 (23.07.92)	Date of mailing of the international search report 4 September 1992 (04.09.92)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/01169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical Abstracts, Vol. 97, No.12, September 1982, (Columbus, Ohio, US), see page 403, abstract No. 98386f, & JP,A,82107155 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD) 3 July 1982, see abstract	1-8
A	EP, A,0427877 (NITTO DENKO CORP.) 22 May 1991, see example 1, claims	1-8
P,A	EP, A,0450986 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 9 October 1991, see page 3, line 52- page 4, line 4 page 4, lines 25-27; claims	1-8
A	WO, A,8606281 (RIKER LABS.) 6 November 1986 see page 5, line 18- page 6, line 13; claims (cited in the application)	1-8
A	EP, A,0062682 (NICHIBAN CO., LTD) 20 October 1982 see claims; (cited in the application)	1-8

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9201169

SA 59982

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0285550	05-10-88	JP-A- US-A-	63246325 4971799	13-10-88 20-11-90
EP-A- 0272562	29-06-88	DE-A- JP-A-	3643987 63264687	23-06-88 01-11-88
GB-A- 2086224	12-05-82	JP-C- JP-A- JP-B- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A, C FR-A, B NL-A- SE-B- SE-A- US-A-	1269369 57075918 58043368 539237 6883581 888156 1188613 651213 3111550 2493144 8101518 448063 8101992 4390520	10-06-85 12-05-82 27-09-83 20-09-84 06-05-82 16-07-81 11-06-85 13-09-85 19-05-82 07-05-82 17-05-82 19-01-87 01-05-82 28-06-83
EP-A- 0435199	03-07-91	EP-A- EP-A- JP-A- JP-A- JP-A-	0436203 0435200 3220120 3220121 3223212	10-07-91 03-07-91 27-09-91 27-09-91 02-10-91
EP-A- 0427877	22-05-91	JP-A-	1287024	17-11-89
EP-A- 0450986	09-10-91	JP-A-	3291217	20-12-91
WO-A- 8606281	06-11-86	US-A- AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- EP-A, B JP-T-	4751087 593810 5772586 1273871 3685545 0219539 62502965	14-06-88 22-02-90 18-11-86 11-09-90 09-07-92 29-04-87 26-11-87

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9201169
SA 59982

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A- 0062682	20-10-82	JP-B-	3014809	27-02-91
		JP-A-	57077617	15-05-82
		AU-A-	7722981	11-05-82
		WO-A-	8201317	29-04-82
		US-A-	4505891	19-03-85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Akten

PCT/EP 92/01169

I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.C1.5 A 61 K 31/21 A 61 K 9/70

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.C1.5	A 61 K

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹

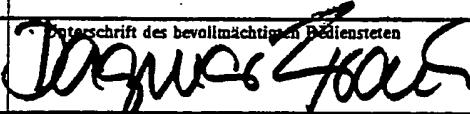
Art. [°]	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	Derwent File Supplier & Base WPIL, AN=88-033094 [05], Derwent Publications Ltd, London, GB, & JP,A,62292877 (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU) 19 December 1987, siehe Zusammenfassung ---	1-8
Y	EP,A,0285550 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 5. Oktober 1988, siehe Seite 4, Absatz 1; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
Y,X	EP,A,0272562 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG) 29. Juni 1988, siehe Seite 3, Zeilen 40-55; Seite 4, Zeilen 1-6, 18-27, Seite 5, Zeile 20 (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
Y	GB,A,2086224 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL) 12. Mai 1982, siehe Seite 2, Zeilen 23-24, 31-35, 38-42; Ansprüche ---	1-8 -/-

[°] Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23-07-1992	04.09.92
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevoilimächtigten Patensteten 

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP,A,0435199 (NITTO DENKO CORP.) 3. Juli 1991, siehe Seite 3, Zeilen 39-55; Seite 5, Zeilen 13-23; Beispiel 7, Ansprüche 1,5-8 ---	1-8
A	Chemical Abstracts, Band 97, Nr. 12, September 1982, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 403, Zusammenfassung Nr. 98386f, & JP,A,82107155 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD) 3. Juli 1982, siehe Zusammenfassung ---	1-8
A	EP,A,0427877 (NITTO DENKO CORP.) 22. Mai 1991, siehe Beispiel 1; Ansprüche ---	1-8
P,A	EP,A,0450986 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 9. Oktober 1991, siehe Seite 3, Zeile 52 - Seite 4, Zeile 4; Seite 4, Zeilen 25-27; Ansprüche ---	1-8
A	WO,A,8606281 (RIKER LABS.) 6. November 1986, siehe Seite 5, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 13; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
A	EP,A,0062682 (NICHIBAN CO., LTD) 20. Oktober 1982, siehe Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) -----	1-8

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9201169
SA 59982

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/08/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0285550	05-10-88	JP-A- US-A-	63246325 4971799	13-10-88 20-11-90
EP-A- 0272562	29-06-88	DE-A- JP-A-	3643987 63264687	23-06-88 01-11-88
GB-A- 2086224	12-05-82	JP-C- JP-A- JP-B- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A,C FR-A,B NL-A- SE-B- SE-A- US-A-	1269369 57075918 58043368 539237 6883581 888156 1188613 651213 3111550 2493144 8101518 448063 8101992 4390520	10-06-85 12-05-82 27-09-83 20-09-84 06-05-82 16-07-81 11-06-85 13-09-85 19-05-82 07-05-82 17-05-82 19-01-87 01-05-82 28-06-83
EP-A- 0435199	03-07-91	EP-A- EP-A- JP-A- JP-A- JP-A-	0436203 0435200 3220120 3220121 3223212	10-07-91 03-07-91 27-09-91 27-09-91 02-10-91
EP-A- 0427877	22-05-91	JP-A-	1287024	17-11-89
EP-A- 0450986	09-10-91	JP-A-	3291217	20-12-91
WO-A- 8606281	06-11-86	US-A- AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- EP-A,B JP-T-	4751087 593810 5772586 1273871 3685545 0219539 62502965	14-06-88 22-02-90 18-11-86 11-09-90 09-07-92 29-04-87 26-11-87

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201169

SA 59982

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/08/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0062682	20-10-82	JP-B- 3014809 JP-A- 57077617 AU-A- 7722981 WO-A- 8201317 US-A- 4505891	27-02-91 15-05-82 11-05-82 29-04-82 19-03-85

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)